

细胞焦亡在心血管疾病中的作用进展

张依格 常盼 王西辉 王建榜

(西安医学院第二附属医院心内科暨陕西省心血管内科疾病临床研究分中心, 陕西 西安 710038)

【摘要】细胞焦亡是一种新近发现的、依赖炎症半胱天冬酶-1/4/5/11 的程序性细胞死亡方式,主要通过 gasdermin D 蛋白的活化,介导细胞膜形成孔洞直至细胞溶解的过程,并伴随有大量细胞内容物的释放,其中包括促炎因子白介素-1 β 和白介素-18 等。近来研究表明,细胞焦亡在心血管疾病的病理生理过程中发挥着重要作用。现总结细胞焦亡在心血管疾病中的作用及最新研究进展,或许可为心血管疾病的防治提供新的靶点和思路。

【关键词】细胞焦亡;炎症小体;半胱天冬酶;Gasdermin D 蛋白;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.013

Role of Pyroptosis in Cardiovascular Disease

ZHANG Yige, CHANG Pan, WANG Xihui, WANG Jianbang

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Center of Cardiovascular Diseases Clinical Research of Shaanxi Province, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

【Abstract】Pyroptosis is a new-found programmed cell death that depends on inflammatory caspase-1/4/5/11. Through the activation of gasdermin-D protein, it mediates the formation of cell membrane pores until the cytolysis occurs. This process is accompanied by the release of a large number of cellular contents, including the pro-inflammatory factors interleukin 1 β and interleukin 18. Recent studies have shown that pyroptosis plays an important role in the pathophysiology of cardiovascular disease. To investigate the role of pyroptosis in cardiovascular disease and the latest research progress may provide new targets and ideas for the prevention and treatment of cardiovascular disease.

【Key words】Pyroptosis; Inflammasome; Caspase; Gasdermin D protein; Cardiovascular disease

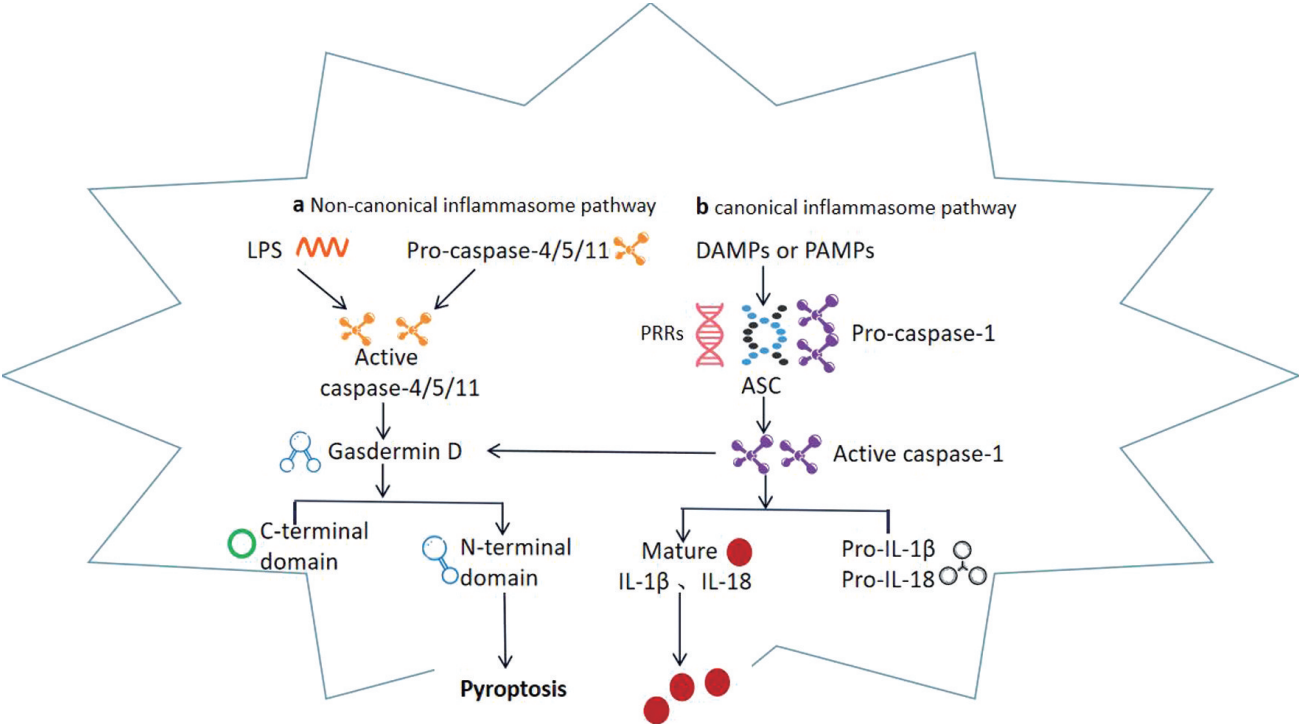
早期由于技术的限制,人们所认识到的细胞死亡方式仅为凋亡和坏死。凋亡是指细胞为适应生存环境自主的程序性死亡过程,其特征是 DNA 降解、染色质凝聚、细胞皱缩以及凋亡小体的形成,细胞膜较为完整,不引起周围炎症反应^[1]。坏死主要表现为细胞肿胀,质膜快速破裂,释放细胞内容物,引起周围严重的炎症反应。细胞坏死曾被认为是一种不受调控的非正常死亡过程,但随着研究的深入,目前已有学者提出部分细胞坏死是可被控制的,称为程序性坏死或坏死性凋亡^[2]。Chen 等^[3]在志贺菌感染的小鼠巨噬细胞中首次发现了半胱天冬酶(caspase)-1 依赖性细胞死亡,并伴随大量炎症因子的释放,随后在多种病原体感染的巨噬细胞中也证实了这种细胞死亡方式的存在,这些发现确立了 caspase-1 依赖的细胞死亡是一种特异性的促炎程序性细胞死亡方式,Cooper 将

其命名为细胞焦亡。越来越多的证据表明,细胞焦亡参与了动脉粥样硬化、心肌梗死与缺血再灌注、糖尿病心脏病、心力衰竭等多种心血管疾病的发生和发展^[4-6]。现通过总结细胞焦亡分子机制的最新研究进展,为心血管疾病的临床防治提供新策略。

1 细胞焦亡及其信号通路

细胞焦亡是一种介于凋亡和坏死之间的程序性细胞死亡方式,由内外源性信号诱导,依赖炎症 caspase 并伴随炎症反应的发生, gasdermin D 蛋白(GSDMD)蛋白是其效应分子。细胞焦亡发生时,细胞膜上形成众多的孔隙使膜失去完整性,导致细胞肿胀和破裂,释放出细胞内容物,诱发炎症级联反应^[7]。迄今为止,细胞焦亡在各种类型的细胞中被广泛报道,包括中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞、内皮细胞和心肌细胞等^[8]。既往研究证实,在小鼠和人体内

存在经典和非经典两条焦亡通路,细胞在受到不同的信号刺激时会通过不同的通路启动焦亡进程(图 1)。



注:a;非经典焦亡通路;b;经典焦亡通路;LPS;细菌脂多糖;C/N-terminal domain;GSDMD 蛋白在炎症 caspase 作用下裂解形成 C 端或 N 端结构域,N 端具有穿孔效应;DAMPs;损伤相关分子模式;PAMPs;病原体相关分子模式;PRRs;模式识别受体;IL-1 β ;白介素-1 β ; IL-18;白介素-18。

图 1 细胞焦亡信号通路

经典焦亡通路指在病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 刺激下,被机体内的模式识别受体识别。模式识别受体识别 PAMPs 或 DAMPs 后,开始组装成炎症小体并激活 caspase-1,激活的 caspase-1 对 GSDMD 进行剪切活化,最终导致焦亡的发生。模式识别受体根据其定位可分为存在于胞膜上的 C 型凝集素受体和 Toll 样受体,以及位于胞质内的黑素瘤缺乏因子 2、RIG-I 样受体和核苷酸寡聚化结构域 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR)。这些模式识别受体是进行内外源性信号识别的关键,目前研究最深的是 NLR 受体家族,包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6 和 NLRP9 等。NLR 由 C 端富含亮氨酸的重复结构域 (LRR)、中心的核苷酸结合结构域以及 N 端 caspase 的募集域和激活域 (CARD) 或热蛋白结构域 (PYD) 组成。LRR 主要介导自身调控以及识别信号;核苷酸结合结构域与 NLR 的活化和寡聚体化相关;CARD 或 PYD 结构域负责与下游接头蛋白和效应蛋白结合,启动下游信号转导^[9]。NLR 在识别信号后,将信号传递给凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like

protein containing a CARD, ASC)。ASC 是一种衔接蛋白,包含 1 个 PYD 和 1 个 CARD 结构域^[10]。在内外源性信号 (PAMPs 或 DAMPs) 的刺激下, NLR 通过 PYD 结构域连接 ASC, ASC 通过其 CARD 结构域募集并激活 caspase-1 前体,组装成炎症小体。炎症小体是一种多聚蛋白信号复合物,包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、黑素瘤缺乏因子 2 和 Pyrin 等。NLRP3 是目前研究最多的炎症小体,它参与了大多数细菌或病毒感染的免疫过程^[11]。炎症小体形成后即可对 caspase-1 前体进行加工,使之形成具有生物活性的 caspase-1。Caspase-1 是最早被发现的 caspase 家族成员,由炎症小体激活,是细胞天然免疫过程中最为重要的通路之一。被激活的 caspase-1 不仅对 GSDMD 蛋白进行剪切活化,诱导质膜上产生孔洞样结构,同时促进白介素 (IL)-1 β 和 IL-18 的前体成熟,募集炎症细胞,扩大炎症反应,导致细胞焦亡的发生^[12]。

非经典焦亡通路则由 caspase-4/5 (人) 和 caspase-11 (小鼠) 完成。2015 年 Shi 等^[13]发现, G-细菌胞壁主要成分脂多糖可直接结合并激活 caspase-4/5/11, 激活的 caspase-4/5/11 均能在 Asp276 位点上切割 GSDMD,形成 GSDMD-N 端结构域和 GSDMD-C 端结

构域,其中 N 端结构域通过寡聚化,在细胞膜上形成孔道,触发细胞焦亡。

GSDMD 是经典和非经典焦亡通路中共同的效应分子,对细胞焦亡有着至关重要的作用。GSDMD 是 gasdermin 家族 GSDMD 基因编码的胞浆蛋白,包含 487 个氨基酸,相对分子质量为 53 000,广泛表达于不同的细胞和组织中^[14]。Shi 等^[15]利用 GSDMD 基因敲除鼠观察到,在脂多糖和其他激动剂的诱导下无法启动焦亡进程,说明 GSDMD 作为效应蛋白在细胞焦亡中发挥着关键作用。进一步研究发现,GSDMD 被炎性 caspase 切割后,形成具有成孔活性的 GSDMD-N 端结构域和自抑作用的 GSDMD-C 端结构域,N 端可特异性地结合细胞膜内面的以磷酸肌醇或心磷脂为骨架的脂质体,随后表现出细胞毒作用并发生形态学变化。Sborgi 等^[16]在体外试验中证实 GSDMD-N 端重组体与脂质体紧密结合,并在冷沉淀电子显微镜和原子力显微镜下观察到,GSDMD-N 端在脂质体表面形成一个中空的环状低聚物,产生了直径约 20 nm 的具有渗透性的蛋白孔洞。Aglietta 等^[17]在脂多糖诱导的 BMDMs 研究中,分离出了存在于细胞膜碎片上的 N 端片段。上述研究证实 GSDMD-N 端具有脂质结合能力,通过单体寡聚化在生物膜上形成蛋白孔洞,是细胞焦亡的关键步骤。GSDMD-C 端结构域有着同样至关重要的作用。Ding 等^[18]证实 GSDMD-C 端通过连接 GSDMD-N 端,形成稳定的复合物,发挥结构自抑作用。Shi 等^[13]同时证明,GSDMD 被激活后产生的 N 端可引发细胞焦亡,说明细胞在静息状态下 C 端会抑制 N 端,从而使 GSDMD 处于无活性的状态。以上研究均表明,GSDMD-C 端对 N 端具有抑制作用。GSDMD 蛋白作为细胞焦亡过程中的执行蛋白^[19],其在特定位点的裂解是炎性 caspase 诱导细胞焦亡的效应机制,它的发现在细胞程序性死亡和炎症反应之间为人们开拓了新视野。深入研究 GSDMD 介导的焦亡机制,了解其在疾病的病理生理过程中所扮演的角色,为疾病的预防和治疗提供了全新的思路。

2 细胞焦亡在心血管疾病中的作用

心血管疾病是危害人类健康的最主要疾病之一,许多证据表明细胞焦亡参与了心血管疾病的发生、发展及转归,包括冠状动脉粥样硬化、急性心肌梗死、缺血再灌注损伤、糖尿病心肌病和心力衰竭等^[20]。

2.1 细胞焦亡与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)以动脉管壁脂质沉积、功能紊乱及斑块形成、慢性炎细胞浸润为主要特征,是冠心病形成和发展的主要病理过程^[21]。有研究表明,细胞焦亡与 AS 密切相关,NLRP3、ASC 及

caspase-1 等焦亡相关分子通过损害血管内皮细胞功能,参与粥样斑块的形成,并影响斑块的稳定性^[4]。Duewell 等^[22]证实存在于 AS 病变中的氧化型低密度脂蛋白和胆固醇结晶等物质可激活 NLRP3 炎症小体,从而使 caspase-1 活化,导致小鼠巨噬细胞发生焦亡,促进 AS 的发展和斑块的破裂。吸烟是 AS 的危险因素之一,香烟中的尼古丁可通过活性氧(ROS)-NLRP3 信号通路触发内皮细胞和巨噬细胞焦亡,是加重 AS 病情的重要因素^[23]。通过比较健康人和 AS 患者体内 NLRP3 炎症小体的含量,有研究者发现 AS 患者的 NLRP3 炎症小体明显增加,同时 NLRP3 基因沉默后可抑制炎症反应,延缓 AS 斑块的发展,且 AS 患者 caspase-1 高度表达,其水平与患者疾病的严重程度呈正相关^[24-25]。应用 caspase-1 抑制剂 Ac-YVAD-CHO 后,能显著地抑制 AS 斑块的 TUNEL 阳性反应^[26]。除此之外,AS 患者的斑块中存在大量死亡细胞,这些细胞释放的 IL-1 β 、IL-18 和趋化因子等,加重炎症反应,促进斑块破裂和血栓形成。因此,细胞焦亡在 AS 的发生和发展中发挥着重要作用。

2.2 细胞焦亡与冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是 AS 导致器官病变的最常见类型。炎症和细胞死亡在 AS 中若未得到控制,将导致急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发生,其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是全球发病率、住院率和死亡率最高的疾病之一^[27]。Kawaguchi 等^[5]在 ASC 和 caspase-1 基因沉默的 AMI 小鼠中发现,小鼠心肌梗死面积大小和心肌纤维化程度明显降低。Afrasyab 等^[28]发现 ACS 患者 NLRP3 炎症小体水平与冠状动脉粥样硬化程度呈正相关,NLRP3 可作为心血管风险事件的独立预测因子。此外,IL-1 β 和 IL-18 重组受体拮抗剂可减轻小鼠心肌梗死后心室扩大和心脏功能紊乱。研究人员通过比较 AMI 患者、稳定型心绞痛患者和健康人的 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 含量,发现 AMI 组明显高于其他组,这进一步说明细胞焦亡参与了 AMI 的发生。因此,针对 caspase-1、NLRP3 炎症小体及 IL-1 β 可能是一个潜在治疗 AMI 的有效策略。

小鼠心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion, MIR)中,NLRP3 表达上调,caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 产生增加,而给予 NLRP3 siRNA 或 NLRP3 抑制剂后,心肌梗死面积相应减少,细胞焦亡降低,主要表现在 NLRP3 活性降低,caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的含量下降^[29]。Takahashi 等^[30]利用 ASC 和 caspase-1 基因敲除的小鼠建立 MIR,发现小鼠的炎症反应减

弱,心肌梗死面积缩小,心肌纤维化及心功能紊乱程度等都减低。此外, Marchetti 等^[31]在抑制 NLRP3 炎症小体的活性后发现, MIR 大鼠的心肌梗死面积和血清中肌钙蛋白 I 的含量减少。这表明细胞焦亡可能是 MIR 损伤的重要调控机制,抑制焦亡相关因子能有效地缓解 MIR 损伤。

2.3 细胞焦亡与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是糖尿病严重的并发症,可诱发心力衰竭、心律失常和猝死等,预后往往较差^[32]。糖尿病心肌病患者的血糖、高血脂、胰岛素抵抗和代谢障碍等可诱导 ROS 增加,ROS 通过作用于 NLRP3 炎症小体,激活 caspase-1 导致细胞焦亡^[6]。通过高脂饮食建立糖尿病大鼠模型,有研究者发现其心肌 caspase-1 活性及 IL-1 β 和 IL-18 表达水平增高^[33]。肥胖患者体内脂肪细胞的线粒体分解代谢增加,导致氧化应激反应加重、自由基的产生增多以及胆固醇结晶的积聚,触发 NLRP3 炎症小体途径,进一步激活 caspase-1,最终导致脂肪细胞焦亡^[34]。Stienstra 等^[35]针对 NLRP3、ASC 和 caspase-1 基因敲除的小鼠进行高糖饲养后,并未出现胰岛素抵抗,也有研究人员^[36]在抑制 NLRP3 炎症小体后,发现 caspase-1 含量相应减少,并有效地抑制胰岛素抵抗,从而缓解症状。上述结论说明细胞焦亡参与了糖尿病的病理过程,NLRP3 基因沉默可改善心肌炎症反应和减少细胞焦亡,可能是糖尿病心肌病防治的新方向。

2.4 细胞焦亡与心力衰竭

心力衰竭是各种心血管疾病的最终结局。心肌缺血性损伤可引发严重的炎症反应,从而导致心脏病理重塑、心功能紊乱和心力衰竭的发生^[37]。在心力衰竭的发展过程中,NLRP3 炎症小体被细菌、病毒、胆固醇结晶和尿酸等心血管危险因素激活,进而活化和释放 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18,引发细胞焦亡。IL-1 β 可诱发心肌肌质网钙离子释放,损害心肌收缩功能,导致心室不良重塑和心力衰竭的发生。Mezzaroma 等^[29]通过测量 AMI 后大鼠的左室舒张末期内径和收缩末期内径等指标间接评估心功能,发现 NLRP3 抑制组大鼠的左室舒张末期内径和收缩末期内径较正常组低,说明 NLRP3 参与了心力衰竭的发展。因此,对焦亡相关因子进行干预将减少心肌细胞死亡,减轻心肌组织的炎症反应。然而目前尚无有关细胞焦亡与心肌炎症反应以及心室重塑的病理生理研究。

2.5 细胞焦亡与高血压

高血压是心血管疾病发生的重要因素之一。尽管无直接证据证明细胞焦亡参与高血压的病理过程,但有研究表明,原发性高血压患者的血清 IL-1 β 含量

高于血压正常对照组。Krishnan 等^[38]发现,高血压小鼠模型中 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平升高。他们还观察到高盐可增加小鼠肾脏中 NLRP3 和 ASC 的表达、caspase-1 的活化以及 IL-1 β 的成熟。另一项研究发现,自发性高血压大鼠主动脉和肾动脉中 procaspase-1 mRNA 的表达增加,这间接证明细胞焦亡参与了高血压的发生。此外,长期慢性高血压可造成细胞功能代谢紊乱,随之产生大量的 ROS,而过量的 ROS 参与 NLRP3 炎症小体的激活,导致细胞焦亡的发生,诱发更加严重的炎症反应,进一步促进高血压的发展。因此,靶向 NLRP3 炎症小体的治疗策略可能是控制和降低高血压的关键。

3 结语与展望

细胞焦亡在心血管疾病中的重要性越来越受到关注,这为心血管疾病的防治提供了新的方向和思路。然而,目前关于细胞焦亡与心血管疾病关系的机制研究甚少,仅停留在细胞和动物实验层面的炎症小体、caspase 和 IL-1 β 等的表达研究,深入的机制如 GSDMD 的效应分子如何导致细胞焦亡,IL-1 β 和 IL-18 是主动释放还是因细胞膜孔的形成而被动释放等仍未可知。加快细胞焦亡与心血管疾病关系的探寻脚步,为心血管疾病的预防和治疗提供新的有效策略,已成为目前研究的迫切要求。

参考文献

- [1] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):486-519.
- [2] Zhu H, Sun A. Programmed necrosis in heart disease: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116:125-134.
- [3] Chen Y, Smith MR, Thirumalai K, et al. A bacterial invasin induces macrophage apoptosis by binding directly to ICE [J]. *EMBO J*, 1996, 15(15):3853-3860.
- [4] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476:28-37.
- [5] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6):594-604.
- [6] Luo B, Huang F, Liu Y, et al. NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2017, 8:519.
- [7] Mulvihill E, Sborgi L, Mari SA, et al. Mechanism of membrane pore formation by human gasdermin-D [J]. *EMBO J*, 2018, 37(14):e98321.
- [8] Ryu JC, Kim MJ, Kwon Y, et al. Neutrophil pyroptosis mediates pathology of *P. aeruginosa* lung infection in the absence of the NADPH oxidase NOX2 [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(3):757-774.
- [9] Yang X, Lin G, Han Z, et al. Structural biology of NOD-like receptors [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172:119-141.
- [10] Nambayan RJT, Sandin SI, Quint DA, et al. The inflammasome adapter ASC assembles into filaments with integral participation of its two Death Domains, PYD and CARD [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(2):439-452.
- [11] de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P, Pelegrín P. The NLRP3 and pyrin in-

- flammasomes; implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:43.
- [12] He WT, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12):1285-1298.
- [13] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575):660-665.
- [14] Lagrange B, Benaoudia S, Wallet P, et al. Human caspase-4 detects tetra-acetylated LPS and cytosolic francisella and functions differently from murine caspase-11[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):242.
- [15] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4):245-254.
- [16] Shorgi L, Ruhl S, Mulvihill E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death[J]. *EMBO J*, 2016, 35(16):1766-1778.
- [17] Aglietti RA, Estevez A, Gupta A, et al. GSDMD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(28):7858-7863.
- [18] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):111-116.
- [19] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575):666-671.
- [20] Zhou W, Chen C, Chen Z, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:5702103.
- [21] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):80.
- [22] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293):1357-1361.
- [23] Wu X, Zhang H, Qi W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):171.
- [24] Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11):2455-2466.
- [25] Zheng F, Gong Z, Xing S, et al. Overexpression of caspase-1 in aorta of patients with coronary atherosclerosis[J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(11):1070-1074.
- [26] Gage J, Hasu M, Thabet M, et al. Caspase-1 deficiency decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice[J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(2):222-229.
- [27] 林莉, 韦铁民. 急性心肌梗死后心脏破裂[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(7):1039-1042.
- [28] Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(8):1218-1229.
- [29] Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(49):19725-19730.
- [30] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2):101-105.
- [31] Marchetti C, Chojnacki J, Toldo S, et al. A novel pharmacologic inhibitor of the NLRP3 inflammasome limits myocardial injury after ischemia-reperfusion in the mouse[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(4):316-322.
- [32] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin resistance induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1):21-28.
- [33] Li X, Du N, Zhang Q, et al. MicroRNA-30d regulates cardiomyocyte pyroptosis by directly targeting foxo3a in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10):e1479.
- [34] Giordano A, Murano I, Mondini E, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9):2423-2436.
- [35] Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(37):15324-15329.
- [36] Kim Y, Wang W, Okla M, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by gamma-tocotrienol ameliorates type 2 diabetes[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(1):66-76.
- [37] Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4):203-214.
- [38] Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4):752-765.

收稿日期:2020-02-19